

## 明 細 書

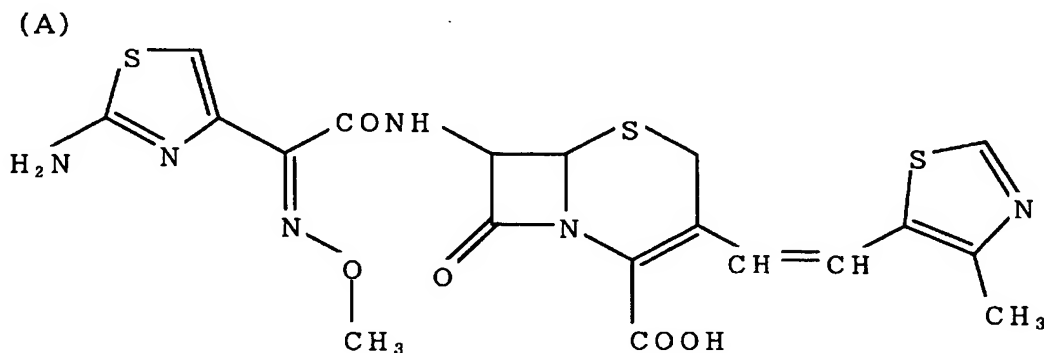
## セフジトレン ピボキシルを含有する非晶性抗菌組成物

## 発明の背景

[0001] 本発明は、セフジトレン ピボキシルを含有する非晶性抗菌組成物に関する。

[0002] 抗菌性化合物であるセフジトレン (Cefditoren) は式 (A) :

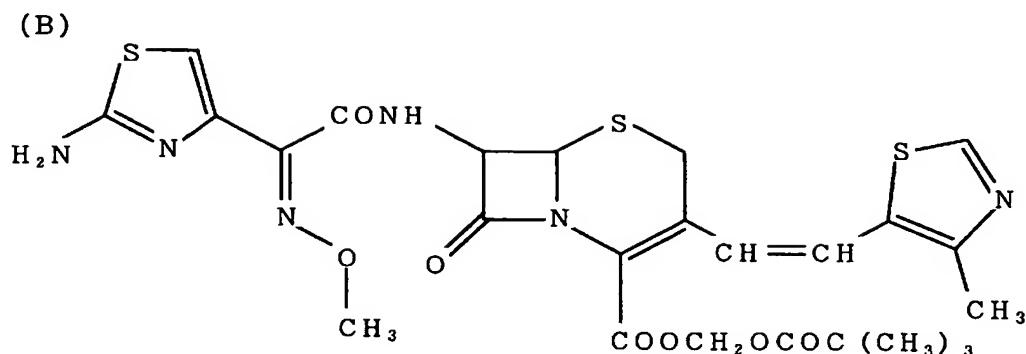
[化1]



で表されるセフェム化合物である。その化学名は、(+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メキシイミノアセトアミド]-3-[(Z)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エテニル]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4. 2. 0]オクト-2-エン-2-カルボン酸である。この化合物は特公平3-64503号公報において、7-[2-メキシイミノ-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセトアミド]-3-[2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ビニル]-3-セフェム-4-カルボン酸 (シン異性体、シス異性体) の化学名で記載されている。

[0003] このセフェム化合物の経口投与時の消化管吸収性 (以下、この意味で単に「経口吸収性」ということがある) を高めることを目的として、そのセフェム化合物の2位カルボン酸基がピバロイルオキシメチル基でエステル化させてあるセフジトレンのピバロイルオキシメチルエステルはセフジトレン ピボキシル (Cefditoren Pivoxil) と呼ばれる。このプロドラッグ化合物は、式 (B) :

[化2]



で表わされ、その化学名は(−)−(6R, 7R)−7−[(Z)−2−(2−アミノチアゾール−4−イル)−2−メトキシイミノアセトアミド]−3−[(Z)−2−(4−メチルチアゾール−5−イル)エテニル]−8−オキソ−5−チア−1−アザビシクロ[4. 2. 0]オクト−2−エン−2−カルボン酸 2, 2−ジメチルプロピオニルオキシメチルエステルである。このエステル化合物は酸型の元の薬物と比較して高い経口吸収性を示し得るものと一般に考えられている。しかしながら、セフジトレンのエステル化は必ずしも満足し得る程度に経口吸収性の増強または向上をもたらさなかった。

[0004] 特許第3413406号公報には結晶学的に安定な非晶質セファロスポリン組成物とその製造法が開示され、セファロスポリンを非晶質化することにより経口吸収性の改善が図られることが開示されている。また、特開2001−131071号公報には非晶質セフジトレン ピボキシルの製造法が開示され、セフジトレン ピボキシルを非晶質化することにより経口吸収性の改善が図られることが開示されている。更に、WO02/87588号公報にはセフジトレン ピボキシル結晶に有機高分子を混合し、粉碎して非晶質組成物を製造する方法が開示されている。

[0005] 一方、難溶性薬物の経口吸収性を向上させる手段として、難溶性薬物を高分子基剤および非イオン性界面活性剤の存在下で非晶質化してなる固体組成物がWO96/19239号公報に開示されている。上記組成物は液体に分散したときに粒子径1 μm以下の微粒子が形成され、このとき薬物の非晶質が維持されることが記載されている。しかし、薬物と非イオン性界面活性剤の組み合わせによっては非晶質維持効果が見られないことがあった。また、開示された固体組成物は、薬物に対して0.5〜20重量部の高分子基剤および0.1〜3重量部の非イオン性界面活性剤を配合していることから、100mg力価/錠のような抗生剤の場合に製剤が嵩高いものとなり、上記

と同様に、錠剤または顆粒剤の製剤が嵩高くなって服用しづらくなるという問題が生じた。

[0006] 更に、セフジトレン ピボキシルの経口吸収性を向上させるべく検討された製剤として、シクロデキストリン、あるいは水溶性のセルロース系高分子誘導体であるヒドロキシプロピルセルロースをセフジトレン ピボキシルに配合した製剤が提案された(特公平6-78234号公報および特開平7-17866号公報)。しかしながらセフジトレン ピボキシルへのシクロデキストリンの添加はセフジトレン ピボキシルに由来の苦味を非常に増強させることになり、またヒドロキシプロピルセルロースの添加により得られる錠剤または顆粒剤の製剤が嵩高くなって服用しづらくなるという問題が生じた。

[0007] これらの問題を解決すべく、水溶性カゼイン塩をセフジトレン ピボキシルに配合した製剤が近年に提案された(特許第2831135号公報)。しかしながら、カゼインが牛乳由来のタンパク質であるため、牛乳アレルギーを有する患者への投与はできなかった。

[0008] このように、セフジトレン ピボキシルを患者に安全に投与することが可能で、かつその薬効を期待するに十分な経口吸収性を確保する製剤が求められていた。また、薬物を媒体に溶解または懸濁させて、適宜分割して経口服用するドライシロップ剤またはシロップ剤等の液状製剤においては薬物の溶解状態が数日間に渡って維持されることが求められている。

#### 発明の開示

[0009] これら先行技術における非晶質セフジトレン ピボキシルは溶液中で結晶に変化しやすいことから、非晶質セフジトレン ピボキシルを含んでなる組成物については依然として改良の余地があるといえる。

[0010] すなわち本発明は、経口吸収性の高い非晶質セフジトレン ピボキシルを懸濁液中で長時間維持することができる、製剤原料として有用なセフジトレン ピボキシル組成物の提供をその目的とする。

[0011] 本発明者等は今般、セフジトレン ピボキシルとショ糖脂肪酸エステルとからなる固体分散体を媒体に懸濁すると、懸濁液中の非晶質セフジトレン ピボキシルの結晶化が抑制されることを見いだした。

[0012] 本発明によれば、セフジトレン ピボキシル100mg力価相当量に対し、シヨ糖脂肪酸エステルを少なくとも0.1mg含んでなる、固体分散体組成物(以下「本発明による組成物」という)が提供される。

[0013] 本発明による固体分散体組成物は、セフジトレン ピボキシルの懸濁液中で非晶質状態を長期にわたって維持することができる。従って本発明による固体分散体組成物は、セフジトレン ピボキシルの製剤原料として有用であり、特に、服用時に用時懸濁して投与できる製剤への途を新たに開くものである。

#### 発明を実施するための最良の形態

[0014] 本発明による固体分散体組成物の原料となるセフジトレン ピボキシルは市販されているものを使用しても、公知の方法に従って製造したものを使用してもよい。セフジトレン ピボキシルは特公平3-64503号公報に記載される方法に従って製造できる。また、特許第3413406号公報記載の非晶質セフジトレン ピボキシルや特許第3403206号公報記載の結晶セフジトレン ピボキシルも使用することができる。

[0015] 本発明による固体分散体組成物に添加されるシヨ糖脂肪酸エステルは、市販されているものから選択して使用できる。

[0016] シヨ糖脂肪酸エステルは、薬学上許容され、かつ非晶質セフジトレン ピボキシルの非晶質維持期間を延長するものであればその種類は特に限定されないが、HLB値が高い親水性のものが好ましく、例えば、HLB値が10以上のもの、好ましくはHLB値が11-20のものをを用いることができる。HLB値は日本油化学協会編「基準油脂分析試験法」(1971)に準じて算出することができる。シヨ糖脂肪酸エステルは、1種または必要に応じて2種以上を混合して使用することができる。

[0017] シヨ糖脂肪酸エステルの配合量はセフジトレン ピボキシル100mg力価相当量に対して、少なくとも0.1mg、好ましくは少なくとも5mgとすることができる。

[0018] 本発明による固体分散体組成物は製剤原料として主として用いられることから、シヨ糖脂肪酸エステルの配合量の上限は製剤的な見地から当業者に自明であり、必要であれば「医薬品添加物辞典2000」(日本医薬品添加剤協会 編集)を参照することができる。例えば、シヨ糖脂肪酸エステルの経口投与における最大投与量が600mg/日であることから、配合量の上限は100mg力価×3回/日投与の場合、1回分あ

たり200mgが上限となるが、100mgを超えて配合すると製剤化する場合に嵩高くなり、服用しづらくなるなどの問題が生じるため、好ましくは100mg、より好ましくは50mgをショ糖脂肪酸エステル配合量の上限とすることができる。

[0019] ショ糖脂肪酸エステル配合量は、セフジトレン ピボキシル100mg力価相当量に対して、0.1〜200mg、好ましくは5〜100mg、より好ましくは5〜50mgとすることができる。

[0020] 本発明による固体分散体組成物は、好ましくは、薬学上許容される水溶性高分子を更に含んでもよい。薬学上許容される水溶性高分子をショ糖脂肪酸エステルとともにセフジトレン ピボキシルに添加することによりセフジトレン ピボキシルの非晶質維持期間を著しく延長することができる。

[0021] 本発明による固体分散体組成物に添加できる薬学上許容される水溶性高分子は、市販されているものから選択して使用できる。

[0022] 水溶性高分子はセフジトレン ピボキシルの非晶質維持期間の延長を阻害しないもの、あるいは非晶質維持期間をより延長させるものであればその種類は特に限定されないが、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、メチルセルロース(MC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ポリビニルピロリドン(PVP)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)が挙げられ、好ましくは、HPMC、MC、およびHECである。水溶性高分子は1種または必要に応じて2種以上を混合して使用することができる。

[0023] セフジトレン ピボキシルへの水溶性高分子の配合量はセフジトレン ピボキシル100mg力価相当量に対して少なくとも1mgとすることができる。本発明による固体分散体組成物は主として製剤原料として用いられることから、水溶性高分子の配合量の上限は製剤的な見地から当業者に自明であろう。例えば、水溶性高分子を100mgを超えて配合すると製剤化する場合に嵩高くなり、服用しづらくなるなどの問題点があるため、100mg、好ましくは50mgを水溶性高分子の配合量の上限とすることができる。

[0024] 水溶性高分子の配合量は、セフジトレン ピボキシル100mg力価相当量に対して、1〜100mgとすることができ、好ましくは1〜50mg、より好ましくは40〜50mgであ

る。

[0025] 本発明による固体分散体組成物の好ましい例としては、

- ー セフジトレン ピボキシル100mg力価相当量に対し、ショ糖脂肪酸エステルを0.1ー200mg、水溶性高分子を1ー100mgそれぞれ含有するもの、
- ー セフジトレン ピボキシル100mg力価相当量に対し、ショ糖脂肪酸エステルを5ー100mg、水溶性高分子を1ー50mgそれぞれ含有するものが挙げられる。

[0026] 本発明による固体分散体組成物は、セフジトレン ピボキシルと、ショ糖脂肪酸エステルと、場合によっては薬学上許容される水溶性高分子および／または1種以上の薬学上許容される添加剤との固体分散体として製造される。

[0027] 本発明において「固体分散体組成物」とは、結晶または非晶質セフジトレン ピボキシルを原料として有効成分およびショ糖脂肪酸エステルを含む他の成分を溶媒に溶解させ、次いで溶媒を留去、乾燥、ろ過などの方法によって除去することにより製造される固体組成物を意味し、有効成分とショ糖脂肪酸エステルを含む他の成分とが分子状態で混合していることを特徴とする。固体分散体組成物は、溶媒沈殿法、噴霧乾燥法、凍結乾燥法、減圧乾燥法、混練法など一般的に用いられている方法により製造することができる。好ましくは、噴霧乾燥法や減圧乾燥法を用いることができ、この場合には、ジクロロメタン、メタノール、エタノールを溶媒として使用することができる。

[0028] 本発明による固体分散体組成物は、更に薬学上許容される添加剤を配合し、常法により製剤化することにより、経口投与に適した種々の製剤とすることができる。従って、本発明によれば、本発明による固体分散体組成物と共に薬学上許容される添加剤を含んでなる、抗菌性製剤が提供される。

[0029] 経口投与に適した製剤としては、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤が挙げられる。薬学上許容される添加剤としては、賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、潤滑剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤などが挙げられる。

[0030] 製剤化に当たっては、ショ糖脂肪酸エステルや水溶性高分子を配合してもよい。シ

ヨ糖脂肪酸エステルや水溶性高分子を配合することにより非晶質セフジトレン ピボキシルの非晶質維持時間の更なる延長を図ることができる。

- [0031] 本発明による製剤中におけるセフジトレン ピボキシルの含有量はその剤形に応じて異なるが、製剤中5〜90重量%、好ましくは10〜80重量%とすることができる。細菌による感染症などの治療および予防のための投与量は、用法、患者の年齢、性別、症状の程度などを考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当り約300mg〜約800mg程度とするのがよく、これを1日1回または数回に分けて投与することができる。
- [0032] 本発明による固体分散体組成物または製剤の好ましい態様としては、セフジトレン ピボキシルとしての懸濁濃度10mg/mlで水に懸濁した場合に、セフジトレン ピボキシルの非晶質維持期間が少なくとも3日であるものが挙げられる。
- [0033] 本発明の第二の態様によれば、非晶質セフジトレン ピボキシル100mg力価相当量に対し、シヨ糖脂肪酸エステルを少なくとも0.1mg、好ましくは少なくとも5mg含んでなる、液状組成物が提供される。この液状組成物は更に薬学上許容される水溶性高分子を含んでいてもよい。液状組成物中に含まれるシヨ糖脂肪酸エステルおよび水溶性高分子の配合量並びに具体的種類は、本発明による固体分散体組成物および抗菌性製剤のそれに準じて決定することができる。本発明による液状組成物は、本発明による固体分散体組成物または本発明による抗菌性製剤を、媒体（好ましくは、水）に溶解または懸濁させることにより得ることができる。本発明による液状組成物は有効成分であるセフジトレン ピボキシルの非晶質状態が長期間にわたって維持される。従って、本発明による液状組成物は、服用時に用時懸濁して投与できる製剤として使用することができる。

## 実施例

- [0034] 以下の例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。
- [0035] 参考例1: 界面活性剤を含まない固体分散体

特許第3413406号公報に従って、セフジトレン ピボキシルと水溶性高分子とを共沈殿させることにより非晶質セフジトレン ピボキシル組成物を得た。該組成物中、セフジトレン ピボキシルが非晶質であることを粉末X線回折測定により確認した（デー

タ省略)。

[0036] 実施例1、6、7、および8:界面活性剤が配合された固体分散体

表1に示す配合比率で結晶セフジトレン ピボキシルと界面活性剤とをジクロロメタン:メタノール混液(1:1)に溶解した後、溶媒を留去することによって固体分散体である組成物を得た。該組成物中、セフジトレン ピボキシルが非晶質であることを粉末X線回折測定により確認した(データ省略)。結晶セフジトレン ピボキシルは、特許第3403206号公報に従って製造した。

[表1]

	界面活性剤	配合比率 (薬物 : 界面活性剤)
実施例 1	シヨ糖脂肪酸エステル	100mg力価 : 5.0mg
実施例 6	シヨ糖脂肪酸エステル	100mg力価 : 0.01mg
実施例 7	シヨ糖脂肪酸エステル	100mg力価 : 0.1mg
実施例 8	シヨ糖脂肪酸エステル	100mg力価 : 200mg

シヨ糖脂肪酸エステル : DKエステルSS、HLB値=20、第一工業製薬株式会社

[0037] 参考例2および実施例2、3、4、および5:界面活性剤および水溶性高分子が配合された固体分散体

表2に示す配合比率で結晶セフジトレン ピボキシルと界面活性剤と水溶性高分子とをジクロロメタン:メタノール混液(1:1)に溶解した後、溶媒を留去することによって固体分散体である組成物を得た。該組成物中、セフジトレン ピボキシルが非晶質であることを粉末X線回折測定により確認した(データ省略)。結晶セフジトレン ピボキシルは、特許第3403206号公報に従って製造した。

[表2]



	界面活性剤	高分子	配合比率（薬物：界面活性剤：高分子）
参考例 2	T w e e n 80	HPMC	100mg力価：5.0mg：40mg
実施例 2	シヨ糖脂肪酸エステル	HPMC	100mg力価：0.5mg：1mg
実施例 3	シヨ糖脂肪酸エステル	HPMC	100mg力価：0.5mg：50mg
実施例 4	シヨ糖脂肪酸エステル	HPMC	100mg力価：5.0mg：1mg
実施例 5	シヨ糖脂肪酸エステル	HPMC	100mg力価：5.0mg：50mg

シヨ糖脂肪酸エステル：DKエステルSS、HLB値=20、第一工業製薬株式会社

HPMC（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）：TC-5R、信越化学株式会社

T w e e n 80（ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル）：TO-10M、日光ケミカルズ株式会社

#### [0038] 試験例1:非晶質維持期間の評価

セフジトレン ピボキシルの懸濁濃度が10mg/mLとなるよう、参考例1、2および実施例1〜8で得られた組成物の懸濁液を調製した。具体的には、水350mLを3.5g力価相当量のセフジトレン ピボキシル組成物に加え、懸濁液とした。調製した懸濁

液について、非晶質維持期間を評価した。

[0039] 非晶質維持期間は次のように測定した。すなわち、懸濁液を25℃(気密)条件下で保存し、調製直後、1、2、3、4、7、10日後にサンプリングした。サンプリングした懸濁液を遠心分離し、残渣を減圧乾燥したものについて、粉末X線回折測定を行った。結果を表3に示す。

[表3]

	界面活性剤配合量※	高分子配合量※ (HPMC)	調製 直後	1 D	2 D	3 D	4 D	7 D	10 D	14 D
参考例 1	—	—	A	A	C	C	C	C	C	C
参考例 2	Tween 80 5.0 mg	40 mg	A	C	C	C	C	C	C	C
実施例 1	シヨ糖脂肪酸エステル 5.0 mg	—	A	A	A	C	C	C	C	C
実施例 2	シヨ糖脂肪酸エステル 0.5 mg	1 mg	A	A	A	C	C	C	C	C
実施例 3	シヨ糖脂肪酸エステル 0.5 mg	50 mg	A	A	A	C	C	C	C	C
実施例 4	シヨ糖脂肪酸エステル 5.0 mg	1 mg	A	A	A	A	C	C	C	C
実施例 5	シヨ糖脂肪酸エステル 5.0 mg	50 mg	A	A	A	A	A	C	C	C
実施例 6	シヨ糖脂肪酸エステル 0.01 mg	—	A	A	C	C	C	C	C	C
実施例 7	シヨ糖脂肪酸エステル 0.1 mg	—	A	A	A	C	C	C	C	C
実施例 8	シヨ糖脂肪酸エステル 200 mg	—	A	A	A	A	A	C	C	C

C：結晶、A：非晶

Tween 80：ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル

※参考例 1 以外は結晶セフジレンピボキシル 100 mg 力価に対する配合量

[0040] シヨ糖脂肪酸エステル以外の界面活性剤では、非晶質セフジレン ピボキシルの結晶化が促進されているのに対し、シヨ糖脂肪酸エステルでは、非晶質維持期間が

延長された。シヨ糖脂肪酸エステルは僅か0.1mgの添加により非晶質維持期間の延長が認められた。また、各高分子の添加により、非晶質維持期間の更なる延長が認められた。

[0041] 製剤例1

実施例1で得られた組成物130gと、トウモロコシデンプン260gとを混合して、散剤を製造した。

[0042] 製剤例2

実施例4で得られた組成物130gと、噴霧乾燥した乳糖260gと、クロスカルメロースナトリウム130gと、ステアリン酸マグネシウム3gとを加えて混合し、これをカプセルに充填して1000個のカプセル錠を製造した。

[0043] 製剤例3

実施例1で得られた組成物130gと、トウモロコシデンプン390gと、D-マンニトール480gとを混合して均一粉末とした。この均一粉末を常法により湿式造粒して顆粒化し、顆粒剤を製造した。

## 請求の範囲

- [1] セフジトレン ピボキシル100mg力価相当量に対し、ショ糖脂肪酸エステルを少なくとも0.1mg、好ましくは少なくとも5mg含んでなる、固体分散体組成物。
- [2] ショ糖脂肪酸エステルを0.1〜200mg、好ましくは5〜100mg、より好ましくは5〜50mg含んでなる、請求項1に記載の固体分散体組成物。
- [3] 薬学上許容される水溶性高分子を更に含んでなる、請求項1または2に記載の固体分散体組成物。
- [4] セフジトレン ピボキシル100mg力価相当量に対し、水溶性高分子を少なくとも1mg、好ましくは1〜100mg、より好ましくは1〜50mg含有する、請求項3に記載の固体分散体組成物。
- [5] セフジトレン ピボキシル100mg力価相当量に対し、ショ糖脂肪酸エステルを0.1〜200mg、水溶性高分子を1〜100mgそれぞれ含有する、請求項1〜4のいずれか一項に記載の固体分散体組成物。
- [6] セフジトレン ピボキシル100mg力価相当量に対し、ショ糖脂肪酸エステルを5〜100mg、水溶性高分子を1〜50mgそれぞれ含有する、請求項1〜4のいずれか一項に記載の固体分散体組成物。
- [7] 薬学上許容される水溶性高分子が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、およびヒドロキシプロピルセルロースからなる群から選択される1種または2種以上の水溶性高分子である、請求項3〜6のいずれか一項に記載の固体分散体組成物。
- [8] セフジトレン ピボキシルとしての懸濁濃度10mg/mlで水に懸濁した場合に、セフジトレン ピボキシルの非晶質維持期間が少なくとも3日である、請求項1〜7のいずれか一項に記載の固体分散体組成物。
- [9] 請求項1〜8のいずれか一項に記載の組成物と共に薬学上許容される添加剤を含んでなる、抗菌性製剤。
- [10] 請求項1〜8のいずれか一項に記載の固体分散体組成物または請求項9に記載の製剤を、媒体に溶解または懸濁させることにより得ることができる、非晶質セフジトレン ピボキシル100mg力価相当量に対し、ショ糖脂肪酸エステルを少なくとも0.1mg、

好ましくは少なくとも5mg含んでなる、液状組成物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014840

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/546, 9/10, 9/14, 47/26, 47/32, 47/38, A61P31/04, C07D501/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/546, 9/10, 9/14, 47/26, 47/32, 47/38, A61P31/04, C07D501/24

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2001-131071 A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 15 May, 2001 (15.05.01), Claims 1 to 10 (Family: none)	1-10
Y	JP 7-17866 A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 20 January, 1995 (20.01.95), Claims 1 to 2; Par. No. [0001] & EP 629404 A1 & CA 2125936 A	1-10
Y	WO 02/87588 A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 07 November, 2002 (07.11.02), Claims 1 to 11 & JP 2003-12517 A & EP 1389462 A1	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
02 November, 2004 (02.11.04)

Date of mailing of the international search report  
16 November, 2004 (16.11.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014840

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 96/19239 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 June, 1996 (27.06.96), Claims 1 to 12; page 2, lines 19 to 24; page 8, lines 10 to 11 & AU 4314196 A	1-10
Y	JP 2003-26676 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 29 January, 2003 (29.01.03), Claims 1 to 17; Par. No. [0001] & WO 02/48142 A1 & EP 1350793 A1	1-10
Y	WO 00/04896 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 February, 2000 (03.02.00), Claims 1 to 8 & JP 2000-95682 A & EP 1103258 A1	1-10
P,X	JP 2004-175779 A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 24 June, 2004 (24.06.04), Claims 1 to 6 (Family: none)	1-10



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 7 A61K31/546, 9/10, 9/14, 47/26, 47/32, 47/38, A61P31/04, C07D501/24

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 7 A61K31/546, 9/10, 9/14, 47/26, 47/32, 47/38, A61P31/04, C07D501/24

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2001-131071 A (明治製菓株式会社) 2001.05.15, 請求項 1-10 (ファミリーなし)	1-10
Y	JP 7-17866 A (明治製菓株式会社) 1995.01.20, 請求項 1-2, 【0001】 & EP 629404 A1 & CA 212 5936 A	1-10
Y	WO 02/87588 A1 (明治製菓株式会社) 2002.11.07, 請求項 1-11 & JP 2003-12517 A & EP 1389462 A1	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02.11.2004

国際調査報告の発送日

16.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

4C

3229

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 96/19239 A1 (山之内製薬株式会社) 1996.06.27, 請求項1-12, 第2頁第19~24行, 第8頁第10~11行 & AU 4314196 A	1-10
Y	JP 2003-26676 A (武田薬品工業株式会社) 2003.01.29, 請求項1-17, 【0001】 & WO 02/48142 A1 & EP 1350793 A1	1-10
Y	WO 00/04896 A1 (山之内製薬株式会社) 2000.02.03, 請求項1-8 & JP 2000-95682 A & EP 1103258 A1	1-10
P, X	JP 2004-175779 A (明治製菓株式会社) 2004.06.24, 請求項1-6 (ファミリーなし)	1-10